

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации КИРОВОЙ Юлии Игоревны на тему: «Регуляторная роль сукцинатзависимых сигнальных систем (HIF-1 $\alpha$  и GPR91) при адаптации к гипоксии», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Нарушение равновесия между поступлением кислорода к различным тканям организма и потребностями в нём является ведущим или сопутствующим фактором при развитии многих патологических состояний. Именно поэтому усилия многих исследователей направлены на всестороннее изучение биохимических основ повреждающего действия гипоксии, на выяснение возможных молекулярных механизмов коррекции и путей адаптации к дефициту кислорода. В связи с этим тема диссертационной работы Ю.И.Кировой, посвященная сравнительному анализу участия двух сукцинатзависимых сигнальных систем - транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  и рецептора сукцината GPR91 в развитии и реализации быстрой или отсроченной адаптации к гипоксии, несомненно, весьма актуальна.

Автор диссертации при выполнении экспериментальной части работы использовала комплекс современных биохимических, молекулярно-биологических и иммуноцитохимических методов, адекватных цели и задачам работы, что позволило Ю.И.Кировой получить новые интересные результаты.

Ценность и новизну результатов диссертационного исследования Ю. И. Кировой, на наш взгляд, определяет следующее.

- 1) Автором получены приоритетные данные о специфике распределения в различных тканях крыс рецептора сукцината GPR91 и о корреляции плотности рецептора в тканях с содержанием янтарной кислоты и активностью СДГ. Анализ особенностей динамики индукции GPR91 при дефиците кислорода показал, что при всех использованных режимах гипоксии такая корреляция была максимально выражена в коре головного мозга.
- 2) Ю.И.Кирова провела сопоставление уровня HIF-1 $\alpha$  и рецептора сукцината GPR91 в 10 тканях высоко- и низкоустойчивых (ВУ и НУ) к гипоксии животных как при нормоксии, так и при разных режимах гипоксии. Полученные результаты позволили диссертанту впервые установить, что срочная экспрессия этих регуляторных факторов при гипоксии тканеспецифична, фенотипична и зависит от концентрации сукцината; она имеет короткий латентный период (менее 15-30 мин) и служит важным этапом в формировании адаптации животных к дефициту кислорода.
- 3) Автором впервые продемонстрировано, что срочная экспрессия при гипоксии как фактора HIF-1 $\alpha$ , так и рецептора GPR91, наиболее ярко проявляется в коре

головного мозга НУ животных. В условиях *in vivo* этот процесс в значительной степени связан с накоплением эндогенного сукцината, одним из источников которого служит специфичный для мозга ГАМК-шунт. Автором в экспериментах с сукцинат-содержащим препаратом мексидолом также впервые установлена возможность регуляции экспрессии HIF-1 $\alpha$  и GPR91 сукцинатом экзогенного происхождения.

- 4) Диссертант впервые детально охарактеризовала генетически детерминированные отличия НУ и ВУ животных, которые проявляются в разной интенсивности HIF-1 $\alpha$  и GPR91-зависимых процессов в коре головного мозга и их вовлеченности в формирование устойчивости к гипоксии.
- 5) Интересными и приоритетными являются результаты серии экспериментов по изучению влияния различных режимов гипоксии на интенсивность перекисного окисления липидов, активность ряда антиоксидантных ферментов и содержание компонентов пула глутатиона в коре головного мозга ВУ и НУ животных. Основной целью этих опытов была попытка выяснить, существует ли зависимость гипоксической индукции HIF-1 $\alpha$  и GPR91 от изменений редокс-статуса коры мозга. На основании полученных данных диссертант пришла к обоснованному заключению о том, что усиление свободнорадикальных процессов и нарушение регуляторной функции системы глутатиона, которые проявляются лишь при тяжелой форме гипоксии, не относятся к «триггерным» факторам гипоксической индукции HIF-1 $\alpha$  и GPR91 в мозге.

Результаты диссертационной работы Ю.И.Кировой и сделанные на их основе заключения имеют большое теоретическое значение, существенно расширяя имеющиеся представления о биохимических и физиологических характеристиках отдельных этапов сложнейшего механизма формирования устойчивости к дефициту кислорода. Интересны и важны результаты диссертанта о молекулярно-биологических основах индивидуальных особенностей, проявляющихся в ходе развития адаптации к действию гипоксии; они могут быть использованы при разработке индивидуальных режимов гипоксических воздействий при гипокситерапии. Несомненную практическую ценность для клиницистов имеют полученные Ю.И.Кировой доказательства возможности применения сукцинат-содержащих препаратов для оптимизации процессов адаптации к гипоксии, для защиты организма (и в первую очередь – головного мозга) от негативного действия дефицита кислорода.

Принципиальных замечаний по работе Ю.И. Кировой нет. Отдельные неудачные выражения в тексте автореферата (например: «синтез энергии» - с.3; «...высвобождение концентраций проангиогенных факторов» - с.32) не снижают общей положительной оценки этой интересной диссертационной работы. В порядке дискуссии хотелось бы знать мнение диссертанта о роли малат-аспартатного шунта как возможного пути образования эндогенного сукцината при гипоксии.

Выводы и заключения диссертации Ю.И. Кировой обоснованы полученным экспериментальным материалом, а также результатами критического анализа данных литературы. Основное содержание работы достаточно полно отражено в 20 статьях, из которых 12 опубликовано в рецензируемых журналах из списков ВАК, и

неоднократно обсуждалось на международных и всероссийских конференциях и симпозиумах.

На основании знакомства с авторефератом диссертации можно сделать следующее

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

по актуальности темы, объему и новизне экспериментального материала, обоснованности выводов и заключений, их теоретической и практической значимости диссертация КИРОВОЙ Юлии Игоревны на тему: «Регуляторная роль сукцинатзависимых сигнальных систем (HIF-1 $\alpha$  и GPR91) при адаптации к гипоксии», полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п.9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), а её автор КИРОВА Юлия Игоревна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

«14» ноября 2016 г.

Доктор биологических наук, профессор

Н.Д.Ещенко

Ещенко Наталья Дмитриевна -

профессор кафедры биохимии

Биологического факультета ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный Университет»

Адрес: 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб.7-9

Тел. (812)328-21-82 e-mail: [natdmtr@mail.ru](mailto:natdmtr@mail.ru); [n.ezhenko@spbu.ru](mailto:n.ezhenko@spbu.ru)

Подпись *Н.Д. Ещенко*  
ЗАВЕРЯЮ  
14 ноября 2016  
Секретарь *Ольга Коллер Р.Г.*  
*Копия передана в архив*  
*подготовлена в рамках*  
*адаптации*  
*заказана*